

617.96
Suw
P c1

KARYA AKHIR

**PERUBAHAN LAMA ANALGESI
BLOK SUBARAKHNOID LIDOKAIN 5% HIPERBARIK
DENGAN PREMEDIKASI VERAPAMIL ORAL**



Oleh:

Adhi Suwahyono

Pembimbing:

Dr. Hariyo Satoto, SpAn

**BAGIAN ANESTESIOLOGI FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS DIPONEGORO
SEMARANG**

2001

LEMBAR PENGESAHAN

Diajukan sebagai salah satu syarat dalam menjalani
PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I BIDANG ANESTESIOLOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS DIPONEGORO
SEMARANG



Telah diperiksa dan disetujui

Pembimbing

Dr. HARIYO SATOTO. SpAn

NIP. 140.096.999

Ketua Program Studi Anestesiologi

FK Undip Semarang

Dr. SOENARJO. SpAn K.IC

NIP. 130.352.558

Ketua Bagian Anestesiologi

FK Undip Semarang

Dr. MARWOTO. SpAn K.IC

NIP. 130.516.880

KATA PENGANTAR

Dengan memanjatkan puji dan syukur kehadiran Tuhan Yang Maha Kuasa atas berkah dan karuniaNya, sehingga saya dapat menyelesaikan karya akhir ini.

Atas kesempatan, bimbingan, dorongan serta bantuan yang telah diberikan kepada kami selama menjalani pendidikan dan menyelesaikan karya akhir ini maka pada kesempatan ini kami ingin^o mengucapkan terima kasih yang tak terhingga kepada:

1. Prof. Dr. Haditopo Tjokrohadikusumo (Almarhum)

Guru Besar Anestesiologi FK UNDIP Semarang

2. Dr. M Anggoro DB Sachro SpA (K) DTM&H

Dekan FK UNDIP Semarang

3. Dr. Gatot Suharto Mkes MMR

Direktur RSUP Dr. Kariadi Semarang

4. Dr. Marwoto SpAn. K.IC

Ketua Bagian Anestesiologi FK UNDIP / RSUP Dr. Kariadi Semarang

5. Dr. Soenarjo SpAn K.IC

Ketua Program Studi Anestesiologi FK UNDIP Semarang

6. Dr. Hariyo Satoto. SpAn

Pembimbing karya akhir

7. Dr. Darminto Mkes.

Yang membantu penghitungan statistik karya akhir ini

8. Seluruh Staf Pengajar Bagian Anestesiologi FK UNDIP Semarang

9. Tata Usaha dan karyawan Bagian Anestesiologi FK UNDIP Semarang

10. Seluruh teman sejawat residen Bagian Anestesiologi FK UNDIP

Semarang

11. Seluruh Penderita yang dengan suka rela menjadi sampel penelitian

12. Dan semua pihak yang telah membantu kami yang tidak mungkin disebutkan satu persatu disini.

Kami menyadari bahwa mungkin karya akhir ini masih jauh dari sempurna, oleh karena itu besar harapan kami untuk mendapatkan saran sehingga untuk selanjutnya dapat lebih baik.

Pada kesempatan ini pula kami ingin menyampaikan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada ayah, ibu, istri yang dengan penuh kesabaran dan ketabahan selalu memberi semangat dan dorongan kepada kami dalam menyelesaikan penelitian ini.

Akhirnya atas segala kesalahan dan kekhilafan yang kami lakukan selama menjalani pendidikan, perkenankan kami memohon maaf yang sebesar-besarnya. Semoga Tuhan senantiasa melindungi dan membimbing kita semua.

Hormat kami

ADHI SUWAHYONO

RINGKASAN

Latar belakang: Blok subarakhnoid dengan menggunakan lidokain hiperbarik telah populer untuk prosedur operasi singkat dan telah digunakan secara luas untuk pasien dengan berbagai kondisi klinik tertentu. Namun penggunaan lidokain 5% hiperbarik untuk blok subarakhnoid mempunyai keterbatasan dalam lama analgesi. Usaha untuk menambah lama analgesi telah dilakukan melalui mekanisme interaksi antara dua obat dalam menghambat transmisi sinap pada medulla spinalis. Verapamil merupakan obat penghambat kanal kalsium yang mempunyai peranan penting dalam fisiologi nyeri pada tingkat medulla spinalis melalui penghambat proses sensori dalam fisiologi nyeri pada tingkat medulla spinalis melalui penghambatan proses sensoris normal serta pencegahan sensitisasi sentral. Interaksi antara verapamil dan lidokain dapat menghambat eksitabilitas neuron pada tingkat kanal ionik.

Tujuan: mencari bukti obyektif apakah premedikasi verapamil 80 mg per oral dapat memperpanjang lama analgesi pada blok subarakhnoid dengan lidokain 5% hiperbarik.

Pasien dan metoda: Penelitian eksperimental murni berupa uji klinik tahap 2 fase III dan dilakukan secara acak tersamar ganda, dengan rancangan *post test only control group design*, dilakukan di kamar bedah RS. Dr. Kariadi Semarang, periode Juli Oktober 2000.

Subyek penelitian adalah 40 penderita ASA I-II, 18-60 tahun, program elektif daerah abdomen bawah, perineum dan ekstremitas bawah yang memenuhi kriteria inklusi blok subarakhnoid. Penderita dibagi menjadi 2 kelompok yaitu kelompok kontrol dengan lidokain 5% hiperbarik dan kelompok perlakuan dengan penambahan premedikasi verapamil 80 mg per oral. Waktu regresi 2 segmen ditentukan antara kedua kelompok.

Hasil: Lama analgesi dengan penambahan premedikasi verapamil 80 mg per oral pada blok subarakhnoid lidokain 5% hiperbarik lebih lama secara bermakna ($p = 0,034$) dibandingkan kelompok kontrol.

Kesimpulan: Penambahan premedikasi verapamil 80 mg per oral dapat memperpanjang lama analgesi blok subarakhnoid dengan lidokain 5% hiperbarik.

Kata kunci: blok subarakhnoid, verapamil, lama analgesi

ABSTRACT

Background: Subarachnoid block using hyperbaric lidocaine is a popular method for brief surgical procedure and has been used widely for patients with certain medical conditions. Nevertheless, the use of hyperbaric lidocaine 5% for subarachnoid block has its limitation concerning the duration of analgesia. An effort to increase duration of analgesia has been done through interaction mechanism between two drugs on the sinap transmission block of spinal cord. Verapamil is a calcium channel blocker drug with important role in pain physiology at spinal cord level through the blockade of normal sensory process and the prevention of central sensitization. Interaction between verapamil and lidocaine can inhibit neuron excitability at ionic channel level.

Objective: To find objective evidence of 80 mg verapamil as premedication to lengthen the duration of analgesia on subarachnoid block with hyperbaric lidocaine 5%.

Patients and methods : This study is a pure experimental study with level 2 phases 3 clinical trials randomly double blinded and post test only control group design, conducted in Central Operating Theatre of Karyadi General Hospital Semarang from July to October 2000. The subjects of this study are 40 patients ASA I-II, aged between 18-60 years old with elective surgery on lower abdominal area, perineum and lower extremity who fulfilled inclusion criteria for subarachnoid block. Patients were divided into two groups, control group received only hyperbaric lidocaine 5% and experimental group received hyperbaric lidocaine 5% with 80 mg verapamil orally as a premedication. Two segment regression time was determined between two groups.

Results: Duration of analgesia in the experimental group received hyperbaric lidocaine 5% with 80 mg verapamil orally as a premedication is significantly longer ($p = 0,034$) compared to control group.

Conclusion: 80 mg verapamil orally as a premedication on subarachnoid block using hyperbaric lidocaine 5% made longer duration of analgesia compared to subarachnoid block with hyperbaric lidocaine 5 % only.

Keywords: Subarachnoid block, verapamil, duration of analgesia.

DAFTAR ISI

ISI	Halaman
LEMBAR PENGESAHAN	i
KATA PENGANTAR	ii
RINGKASAN	iv
ABSTRACT.....	v
DAFTAR ISI.....	vi
BAB I PENDAHULUAN	
I.1. Latar Belakang Masalah	1
I.2. Rumusan Masalah.....	3
I.3. Tujuan Penelitian	3
I.4. Manfaat Penelitian	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
II.1. Premedikasi	5
II.2. Verapamil	5
II.3. Lidokain.....	10
BAB III KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, HUBUNGAN ANTAR VARIABEL, HIPOTESIS DAN DEFINISI OPERASIONAL	
III.1. Kerangka Teori.....	14
III.2. Kerangka Konsep	15
III.3. Hubungan Antar Variabel	16
III.4. Hipotesis.....	17

III.5. Definisi Operasional.....	17
III.6. Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	18
BAB IV METODOLOGI PENELITIAN	
IV.1. Rancangan Penelitian.....	19
IV.2. Ruang Lingkup.....	19
IV.3. Populasi Penelitian.....	19
IV.4. Cara Pemilihan Besar Sampel.....	20
IV.5. Kerangka Kerja Penelitian.....	22
IV.6. Cara Kerja	23
IV.7. Obat-Obatan dan Alat-Alat yang digunakan.....	25
IV.8. Pengumpulan Data.....	25
IV.9. Analisa Data.....	26
BAB V HASIL PENELITIAN.....	27
BAB VI PEMBAHASAN	34
BAB VII KESIMPULAN.....	40
BAB VIII SARAN	41
BAB IX DAFTAR KEPUSTAKAAN	42
LAMPIRAN.....	47

B A B I PENDAHULUAN

I. 1. LATAR BELAKANG MASALAH

Blok suarakhnoid pertama kali diperkenalkan oleh Corning pada tahun 1885. Pada tahun 1889, anestesi spinal dipraktekkan dalam pengelolaan anestesi untuk operasi pada manusia oleh Bier. Pitkin (1928), Cosgrove (1937) dan Adriani (1940) merupakan pelopor lain yang berperan dalam perkembangan blok subarakhnoid sehingga populer sampai saat ini (1,2).

Blok subarakhnoid dengan menggunakan lidokain hiperbarik telah populer untuk prosedur operasi singkat dan telah digunakan secara luas untuk pasien dengan berbagai kondisi klinik tertentu (3).

Untuk menambah intensitas dan lama kerja anestetik lokal pada blok subarakhnoid dapat dilakukan dengan penambahan obat - obat seperti klonidin, epinefrin, fenilefrin, meperidin dan lain sebagainya, baik yang dicampur dengan larutan anestetik lokal maupun yang diberikan oral sebagai premedikasi.

Penelitian - penelitian sebelum ini telah dilakukan untuk memperpanjang durasi atau lama analgesi blok subarakhnoid tanpa mengurangi efektivitasnya. Leicht dkk (1986), menunjukkan bahwa pemberian epinefrin dan fenilefrin intratekal dapat memperpanjang durasi blok subarakhnoid dengan lidokain (4). Racle JP dkk (1987) dan Pouttu dkk (1989) melaporkan pemberian klonidin oral dan intratekal dapat memperpanjang durasi blok subarakhnoid (5). Ota dkk (1992) telah melaporkan klonidin oral dapat memperpanjang durasi blok subarakhnoid dengan tetrakain (6). Tahun 1994 L Niemi meneliti, pemberian klonidin 0,3 µg/kg intratekal dapat memperpanjang durasi blok subarakhnoid dengan 15 miligram bupivakain 0,5 % (7).

Usaha untuk menambah lama analgesi telah dilakukan melalui mekanisme interaksi antara dua obat dalam penghambatan transmisi sinap pada medula spinalis. Mekanisme interaksi ini menjelaskan bahwa kombinasi obat efektif menghambat eksitabilitas neuron pada tingkat kanal ionik.

Anestetik lokal seperti lidokain, selain menghambat kanal natrium juga dapat menghambat kanal kalsium presinap yang berfungsi untuk menstimulir pelepasan neurotransmitor. Penghambatan ini menyebabkan pengurangan jumlah neurotransmitor yang dilepaskan selama depolarisasi(8).

Ion kalsium mempunyai peranan penting dalam transmisi sinap. Pergerakan kalsium normal penting untuk proses sensorik normal. Hambatan ion kalsium ke dalam sel akan mengganggu proses sensoris normal dan berperan pada timbulnya antinosisepsi(8).

Verapamil merupakan suatu obat penghambat kanal kalsium yang mempunyai peranan penting dalam fisiologi nyeri pada tingkat medula spinalis melalui penghambatan proses sensoris normal serta pencegahan sensitisasi sentral (8,9). Verapamil juga dapat memblokir kanal natrium (8) dan mempunyai aksi anestetik lokal(10) serta memiliki efek antinosisepsi pada hewan (11).

Interaksi antara anestesi lokal dengan verapamil telah dilaporkan oleh beberapa peneliti. Laurito CE dkk (1994) melaporkan injeksi subkutan campuran verapamil dengan lidokain akan memperpanjang efek analgesi dari lidokain (12). Huhn Choe dkk (1998) membuktikan bahwa 5 mg verapamil dengan 10 ml bupivakain 0,5 % epidural dapat mengurangi konsumsi obat analgesi pasca operasi abdomen bagian bawah (9).

Keichi Omote dkk (1995) melaporkan, verapamil 50-200 µg intratekal dapat berpotensiasi dan memperpanjang durasi blok subaraknoid dengan anestetik lokal, lidokain dan tetrakain pada hewan. Interaksi verapamil dan lidokain dapat menghambat kanal natrium dan kanal kalsium. Penghambatan ini menyebabkan pengurangan jumlah neurotransmitor yang dilepaskan selama depolarisasi. Selanjutnya kombinasi ini akan menghambat eksitabilitas neuron pada tingkat kanal ionik. Akhirnya transmisi sinaptik pada medula spinalis dihambat oleh anestesi lokal melalui blok kanal kalsium presinap sehingga lama analgesi akan memanjang (8).

Pada pemberian verapamil, perubahan dalam tekanan darah, laju jantung, resistensi vaskuler perifer, tekanan akhir diastolik ventrikel kiri atau kontraktilitas

pada umumnya tidak terjadi dengan dosis anti aritmia. Jika terjadi setelah pemberian dosis intravena, perubahan tersebut tidak berlangsung lama (13). Pada penelitian dengan gallopamil menunjukkan bahwa reduksi tekanan darah maksimum adalah 41/22 mmHg yang terjadi \pm 2,4 jam setelah pemberian oral (14). H. Yaku dkk (1992) melaporkan efektivitas verapamil 0,05 mg/kg atau 0,1 mg/kg dapat menurunkan respon kardiovaskuler pada intubasi trakea. Pemberian dosis 5 - 10 mg intravena dapat menurunkan tekanan darah arteri yang lebih besar pada pasien hipertensi daripada pasien normotensi(15). Dosis verapamil untuk terapi anti aritmia adalah 5 - 10 mg iv atau 75 - 150 μ g/kg yang sama baiknya dengan 80 mg per oral (13,16,17).

Terdapat kemungkinan kombinasi pemberian verapamil oral sebagai premedikasi dengan lidokain intratekal dapat menambah lama analgesi. Berdasar kepustakaan yang ada, pengaruh pemberian verapamil oral pada blok subaraknoid dengan lidokain 5 % hiperbarik pada manusia belum pernah diteliti. Untuk itu akan diteliti pengaruh pemberian premedikasi verapamil 80 mg per oral terhadap lama analgesi pada blok subaraknoid dengan lidokain 5 % hiperbarik.

I.2. PERUMUSAN MASALAH

Bagaimanakah pengaruh premedikasi verapamil 80 mg per oral dalam memperpanjang lama analgesi pada blok subaraknoid dengan lidokain 5 % hiperbarik ?

I.3. TUJUAN PENELITIAN

Ingin mengetahui dan mencari bukti obyektif bahwa premedikasi verapamil 80 mg per oral dalam memperpanjang lama analgesi pada blok subaraknoid dengan lidokain 5 % hiperbarik.

I.4. MANFAAT PENELITIAN

- Bila premedikasi verapamil per oral ternyata memperpanjang lama analgesi pada blok subaraknoid lidokain 5 % hiperbarik, maka dapat

digunakan sebagai pertimbangan dalam pemilihan obat alternatif sehingga dapat meningkatkan kualitas pelayanan anestesi pada umumnya.

- Dengan diketahuinya faktor - faktor yang dipengaruhi verapamil per oral dalam premedikasi dan faktor - faktor lain yang berpengaruh terhadap lama analgesi, maka dapat dilakukan langkah - langkah intervensi untuk efektifitas pelayanan anestesi khususnya pengelolaan premedikasi.

B A B II

TINJAUAN PUSTAKA

II. 1. PREMEDIKASI

Premedikasi merupakan rangkaian pengelolaan penderita perioperatif yang mempunyai pengaruh besar terhadap anestesia, sehingga proses anestesia dapat berjalan efisien dan efektif. Pemberian premedikasi bertujuan : (24)

- mencegah reflek yang tidak diinginkan
- mengurangi rasa takut dan kecemasan sebelum tindakan anestesi dan pembedahan
- merupakan bagian dari teknik anestesi
- mengurangi sekresi saliva
- menimbulkan amnesia

Pemberian dosis obat - obat premedikasi tergantung pada umur, jenis kelamin, berat badan, keadaan umum fisik dan mental penderita serta sesuai dengan jenis operasi yang akan dilakukan (25). Bila memungkinkan pemberian premedikasi peroral lebih tepat pada pasien yang sehat, tetapi hal ini jarang dilakukan karena pertimbangan mencegah regurgitasi dan aspirasi paru.

II. 2. VERAPAMIL

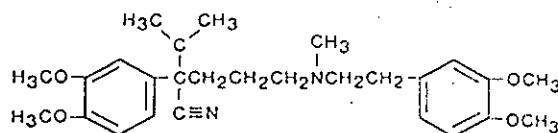
Verapamil termasuk golongan obat penghambat kanal kalsium atau *Calcium Channel Blocker* atau *Calcium Entry Blocker* atau *Calcium Antagonist*. Verapamil pertama kali dilaporkan mempunyai efek krenotropik dan inotropik negatif, karena terhambatnya arus masuk ion kalsium ke dalam sel jantung oleh Hass dan Hartfelder tahun 1962 (15,18,19). Tahun 1970 diperkenalkan sebagai obat anti angina dan sebagai anti hipertensi tahun 1980 (15).

Verapamil adalah obat yang bekerja dengan menghambat masuknya ion kalsium melewati kanal yang terdapat pada membran sel atau sarkolema. Penghambatan masuknya ion kalsium melalui kanal ini dapat menyebabkan

reduksi kontraktilitas myokard dan penurunan resistensi vaskuler karena penurunan tonus otot polos vaskuler (18,19,20).

Berdasarkan struktur kimianya, verapamil termasuk golongan *difenilalkilamin* dengan mekanisme kerja menghambat secara selektif kanal kalsium (90 - 100 %). Verapamil juga merupakan turunan papaverin dengan menyekat kanal kalsium pada membran otot polos dan otot jantung (14,15,18,19,20).

Struktur kimia verapamil :



Verapamil

II.2.1. FARMAKODINAMIK

Pada otot jantung dan otot polos vaskuler, ion Ca^{2+} terutama berperan dalam mekanisme kontraksi. Peningkatan konsentrasi ion Ca^{2+} dalam sitosol akan meningkatkan kontraksi. Masuknya ion Ca^{2+} dari ruang ekstra sel ke dalam ruang intra sel dipacu oleh perbedaan konsentrasi (konsentrasi ion Ca^{2+} ekstra sel 10.000 kali lebih tinggi daripada konsentrasi ion Ca^{2+} intrasel pada waktu diastolik) dan karena ruang intrasel bermuatan negatif. Masuknya ion Ca^{2+} terutama berlangsung melalui *slow channel*. *Slow channel* berbeda dengan fast *Sodium channel* yang melewatkan ion Na^{+} dari ruang ekstra sel menuju ruang intrasel (18,19,20).

Secara umum terdapat 2 macam kanal kalsium pada membran sel eksitabel : (18)

1. *Voltage Operated Channel* atau *Potential Dependent Channel*, kanal kalsium yang terbuka pada saat depolarisasi.
2. *Receptor Operated Channel*, kanal kalsium terbuka oleh norepinefrin atau neurotransmiter lain tanpa terjadi depolarisasi.

Otot jantung memerlukan ion Ca^{2+} yang masuk dari ekstrasel disamping ion Ca dari intrasel, untuk berkontraksi. Otot polos hampir seluruhnya bergantung pada ion Ca^{2+} ekstrasel, sedangkan otot rangka tidak memerlukan ion Ca^{2+} ekstrasel. Oleh karena itu, *calcium antagonist* menghambat kontraksi otot polos dan otot jantung tetapi tidak menghambat kontraksi otot rangka.

Pada otot polos vaskuler terdapat tiga macam kanal kalsium untuk kontraksi, yaitu : *VOC, ROC & SOC (Stretch Operated Channel)*. *VOC & ROC* menentukan tonus vaskuler oleh stimulasi ekstrinsik. *SOC* yang terbuka pada stimulasi otot sendiri (miogenik) menentukan tonus vaskuler basal (intrinsik). Ion Ca dalam sitoplasma akan berikatan dengan kalmodulin, menimbulkan fosforilasi *myosin light chain* dan kontraksi. Antagonis kalsium lebih aktif menyebabkan dilatasi arteriol daripada dilatasi vena.

Pada jantung, ion Ca ekstrasel selain diperlukan untuk kontraksi otot jantung juga untuk pembentukan impuls SA dan AV. Dengan demikian verapamil menyebabkan efek inotropik negatif, kronotropik negatif dan penghambatan konduksi AV.() Hambatan influks ion Ca^{2+} melalui kanal kalsium oleh verapamil bersifat kompetitif. Efek ini dapat diatasi dengan pemberian larutan Ca , agonis β_1 (epinefrin, isoproterenol) atau glikosida jantung (18).

II.2.2. FARMAKOKINETIK

Verapamil mudah larut dalam lemak sehingga mudah diabsorpsi pada pemberian oral maupun sublingual. Eliminasi verapamil terutama melalui metabolisme di hepar. Sebagian dari dosis oral verapamil dimetabolisme pada lintasan pertama di hepar, maka bioavailabilitas tidak begitu tinggi (12,14,18).

Verapamil mempunyai mula kerja cepat, pada pemberian per oral kadar puncak tercapai kurang dari 30 menit.(20) Sedangkan pada pemberian iv tercapai antara 2 - 5 menit. Waktu paruh pada dosis tunggal ± 3 jam dan pada pemberian berulang waktu paruh dapat memanjang 1,5 - 2 kalinya (18,19).

Volume distribusi verapamil $5,0 \pm 2,1$ l/kg dengan kliren 15 ± 6 ml/kg/menit. Konsentrasi efektif verapamil dalam plasma 120 ± 20 ng/ml

sedangkan ikatan dengan protein plasma $90 \pm 2 \%$ (14,18). Verapamil mempunyai pKa 8,8. Doran AR dkk telah meneliti konsentrasi verapamil dalam LCS setelah pemberian per oral 120 mg pada penderita dengan kelainan psikiatri. Konsentrasi verapamil dalam LCS didapatkan $9,2 \pm 3,3$ ng/ml sedangkan konsentrasi dalam plasma $143,4 \pm 65,2$ ng/ml. Rasio konsentrasi verapamil LCS / plasma adalah 0.068 ± 0.019 dengan pH LCS 7,3 (21).

Norverapamil merupakan metabolit aktif verapamil. Norverapamil mempunyai efek vasodilatasi lebih lemah daripada verapamil dan tidak berefek langsung terhadap jantung. Metabolit ini mempunyai waktu paruh panjang sehingga akan terakumulasi pada pemberian berulang (12,14,18,20).

II.2.3. EFEK SAMPING

Efek samping utama verapamil merupakan kelanjutan dari efek farmakologinya pada pembuluh darah dan jantung yaitu depresi konduksi AV, depresi nodus SA, inotropik negatif dan vasodilatasi berlebihan. Efek inotropik negatif verapamil tidak menjadi masalah bila fungsi jantung baik, tetapi dapat menimbulkan gagal jantung pada penderita dengan gangguan fungsi jantung. Asistole, hipotensi berat, gagal jantung, syok kardiogenik, sinus bradikardi dan henti sinus biasanya terjadi pada pemberian verapamil intravena, pada penderita dengan gangguan konduksi AV, gangguan fungsi jantung atau penyakit nodus SA atau diberikan dalam kombinasi dengan β -bloker. Pemberian verapamil intravena bersama dengan β -bloker intravena merupakan kontraindikasi, karena memperbesar kemungkinan terjadi blok AV dan depresi fungsi ventrikel yang berat (12,14,18,19,20).

Pemberian verapamil oral pada penderita dengan jantung sehat hanya menimbulkan nyeri kepala berdenyut, pusing, konstipasi, wajah merah, edema perifer, blok AV derajat 1 atau 2 dan hipotensi dengan insiden yang tidak begitu tinggi. Efek samping yang paling sering terjadi adalah konstipasi ($\pm 15 \%$). Efek samping ini berhubungan dengan dosis dan dapat diobati dengan laksans, tetapi

pada 1 - 2 % penderita pemberian verapamil harus dihentikan sama sekali (12,14,18).

II.2.4. KONTRAINDIKASI

Verapamil tidak boleh diberikan pada penderita dengan gagal jantung yang berat, *sick sinus syndrome*, blok AV derajat 2 - 3 , hipotensi, syok kardiogenik, flutter atau fibrilasi atrium dengan sindroma *Wolff Parkinson White*. Kombinasi verapamil dengan β -bloker intravena dan digitalis juga merupakan kontraindikasi (12,14,18).

II.2.5. PERANAN VERAPAMIL PADA FISILOGI NYERI DI TINGKAT MEDULA SPINAL DAN MEMPERPANJANG DURASI ANESTESI LOKAL

Stimuli nosisepsi akan menyebabkan pelepasan neurotransmitor pada membran terminal sinaptik saraf. Ion Ca^{2+} berperan dalam transmisi sinaptik. Pergerakan kalsium normal penting untuk proses sensorik normal (8). Gangguan influks atau masuknya kalsium ke dalam sel mengganggu proses sensoris normal dan berperan pada timbulnya antinosisepsi. Cedera jaringan perifer akan memicu sensitisasi perifer maupun sentral. Sensitisasi perifer adalah reduksi ambang terminal perifer aferen nosiseptor. Sensitisasi sentral merupakan peningkatan eksitabilitas saraf spinal yang bersifat *activity dependent* (9).

Banyak bukti yang menyebutkan bahwa asam amino *excitatory* dan neuropeptida terlibat dalam transmisi nosisepsi pada kornu dorsal medula spinalis (22,23). Aksi asam amino *excitatory* diperantarai oleh reseptor NMDA dan reseptor non-NMDA. Aktivasi reseptor NMDA akan diikuti dengan terjadinya aliran masuk ion Ca ke dalam sel dan memicu serangkaian sensitisasi sentral seperti potensiasi jangka panjang respon sel terhadap stimuli yang berlangsung lama. Aktivasi reseptor NMDA ini bertanggung jawab atas induksi dan rumatan respon untuk jangka waktu lama (9). Sensitisasi sentral tidak hanya dapat dihambat oleh antagonis NMDA seperti kctamin dan deksametofan, namun

juga oleh *calcium channel blocker* seperti verapamil yang memblok aliran masuk ion Ca^{2+} ke dalam sel. Jadi verapamil mempunyai peranan penting dalam fisiologi nyeri melalui penghambatan proses sensori normal serta pencegahan sensitisasi sentral (8,9).

Kanal kalsium juga dihambat oleh anestesi lokal. Ikatan dari obat kalsium antagonis terhadap kanal ion kalsium diantagonis oleh anestesi lokal dengan potensi dan stereospesifitas yang sama dalam menghambat kanal natrium. Penghambatan dari kanal ini mengurangi jumlah pelepasan neurotransmitor selama depolarisasi. Transmisi sinaptik pada medula spinalis juga dapat dihambat secara langsung oleh anestesi lokal melalui blok kanal kalsium presinap yang harus berfungsi merangsang pelepasan neurotransmitor. Anestesi lokal akan berikatan pada tempat-tempat lain dari kanal natrium selama anestesi spinal (8).

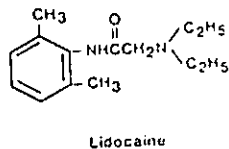
Potensi blok kanal kalsium dari lidokain dapat mencerminkan potensi interaksi antara anestesi lokal dengan verapamil. Mekanisme interaksi ini menjelaskan bahwa kombinasi obat efektif menghambat eksitabilitas neuron pada tingkat kanal ionik oleh blok kanal natrium dengan anestesi lokal dan reduksi influk kalsium dengan blok kanal kalsium dan anestesi lokal. Verapamil mempunyai aksi anestesi lokal dan dapat memblok kanal natrium (8).

Vasokonstriktor dapat memperpanjang masa kerja anestesi spinal. Mekanisme pemanjangan ini adalah adanya vasokonstriksi lokal yang dapat menyebabkan reduksi atau pengurangan *uptake* anestesi lokal dari ruang subaraknoid. Verapamil dapat mempengaruhi farmakokinetik anestesi lokal intratekal sama baiknya dengan vasokonstriktor. Mekanisme interaksi ini memerlukan efek - efek dari obat antagonis kalsium yang lain, efek anestesi spinal dengan anestetik lokal, efek verapamil pada aliran darah medula spinalis dan pH cairan serebrospinalis (8).

II.3. LIDOKAIN

Lidokain termasuk golongan obat anestesi lokal, merupakan turunan amide dari asam dietil-amino-asetat. Lidokain mempunyai mula kerja cepat (± 3 menit) dan masa kerja yang cukup panjang (± 60 menit) dengan toksisitas yang rendah. Lidokain juga merupakan obat anti aritmia efektif dan paling sering digunakan secara intravena (26,27,28).

Rumus kimia lidokain :



II.3.1. SIFAT FISIK DAN KIMIA

Lidokain mempunyai berat molekul 234, pH 6,5 , pKa 7,9 dan koefisien partisi 366. Kelarutan lidokain dalam lemak tinggi dan ikatan dengan protein kuat 60 - 75 % . Kelarutan dalam lemak merupakan petunjuk potensi intrinsik dan kecepatan mula kerja, daya ikat dengan protein berhubungan dengan lama kerja anestesi lokal (26,29,30,31).

II.3.2. FARMAKOKINETIK

Lidokain hampir semuanya dimetabolisme di hepar menjadi *mono etil glycine xylide*. Kemudian dihidrolisa oleh enzim amidase hati menjadi bentuk 2,5,6 *xylidine* dan 4 *hidroks 2,6 xylidine*. Ekskresi melalui urin ± 3 % dalam bentuk yang tidak berubah. Lidokain dalam plasma ± 50 % terikat oleh albomin. Pada penderita dengan gagal jantung atau penyakit hepar dosis harus dikurangi karena waktu paruh dan volume distribusi memanjang. Lidokain tidak mengalami

hidrolisa dalam darah sehingga tidak menghasilkan asam para amino benzoik yang dapat menyebabkan timbulnya reaksi hipersensitif (32).

II.3.3. MEKANISME KERJA

Mekanisme kerja lidokain adalah menghambat hantaran impuls saraf dengan cara mencegah depolarisasi pada membran saraf melalui hambatan aliran masuk ion Na^+ dari ekstrasel ke dalam intrasel melewati kanal natrium khusus *Specific Sodium Channel* (SSC) dalam membran saraf. Lidokain berdifusi menebus membran yang merupakan matrik lipoprotein yaitu 90 % lemak dan 10 % protein, masuk ke dalam aksoplasma kemudian memasuki SSC dan berinteraksi dengan reseptor didalamnya (26,30,32).

Rangsang nyeri dapat dipersepsikan melalui serangkaian proses elektrofisiologis yang disebut nosisepsi. Ada 4 proses nosisepsi yaitu transduksi, transmisi, modulasi dan persepsi (33,34).

Anestesi lokal bekerja pada penghambatan transmisi yaitu proses penghantaran impuls nyeri pada proses transduksi melalui serabut A δ bermielin dan serabut saraf C tak bermielin dari perifer ke medula spinalis dan mengalami modulasi sebelum diteruskan ke talamus melalui traktus spinotalamikus. Selanjutnya impuls disalurkan ke daerah somatosensorik pada kortek serebri dimana sinyal tersebut diterjemahkan (33,35,36).

II.3.4. PENYEBARAN OBAT ANESTESI LOKAL DALAM RUANG SUBARAKHNOID

Penyebaran obat anestesi lokal dalam ruang subarakhnoid dipengaruhi oleh beberapa faktor yaitu : umur, tinggi penderita, posisi penyuntikan, tempat penyuntikan, volume likuor serebro spinalis, kecepatan injeksi, *barbotage*, barisitas, dosis dan volume obat anestesi lokal (37).

II.3.5. FARMAKOKINETIK OBAT ANESTESI LOKAL DALAM RUANG SUBARAKHNOID

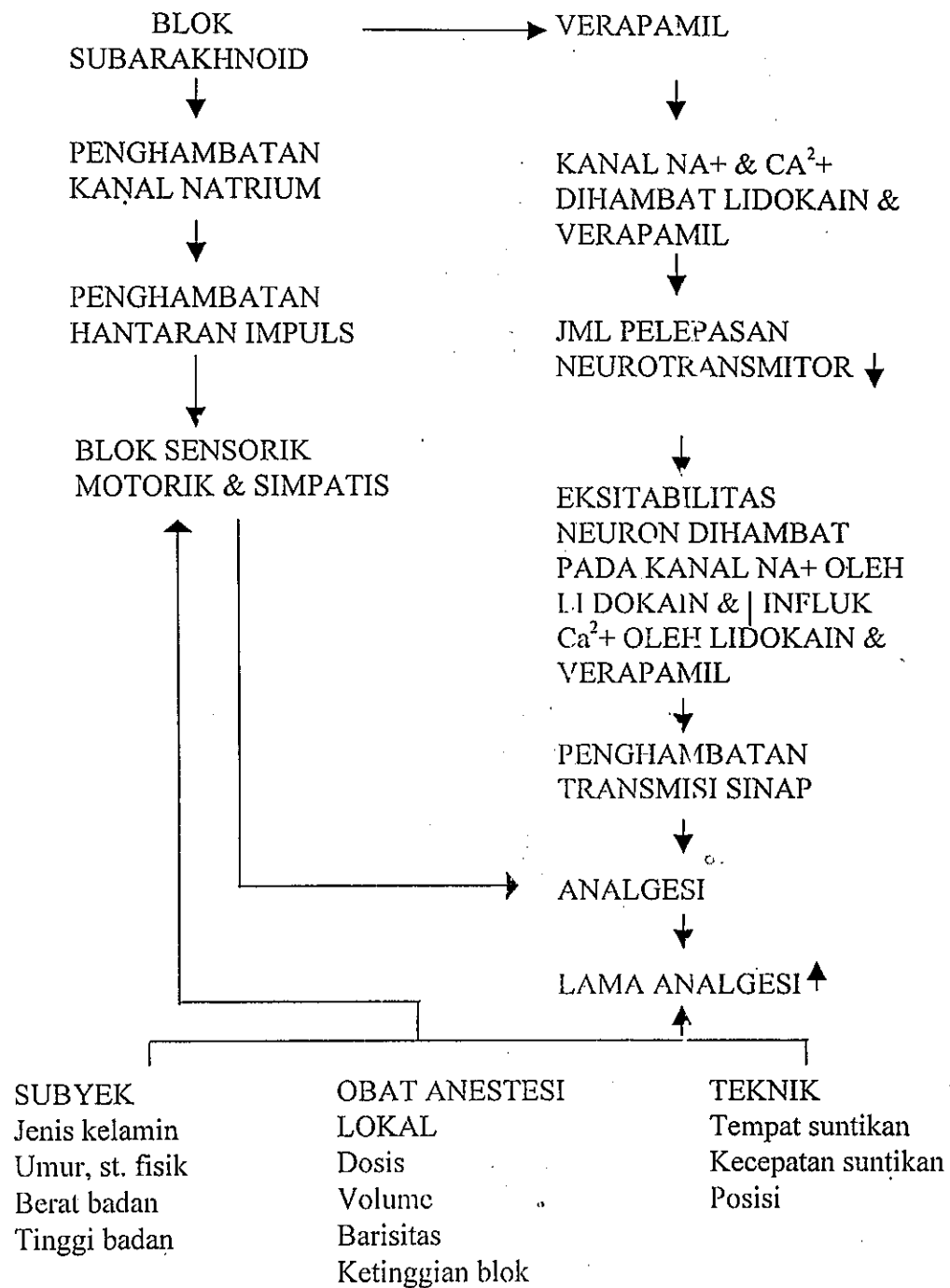
Obat anestesi lokal akan mengalami penurunan konsentrasi dengan segera secara bertahap setelah penyuntikan, karena terjadi proses : dilusi dan pencampuran pada likuor serebro spinalis, difusi dan distribusi ke jaringan saraf, *up take* dan fiksasi oleh jaringan saraf serta absorpsi dan eliminasi oleh pembuluh darah.

Dalam ruang subarakhnoid obat akan kontak dengan struktur jaringan saraf dan akan memblok transmisi impuls serabut - serabut saraf. Aktivitas anestesi lokal dalam ruang subarakhnoid adalah : primer pada akar saraf di medula spinalis, sekunder pada ganglia dorsalis dan sinap di cornu anterior dan posterior, traktus asenden dan desenden parenkim di medula spinalis (37).

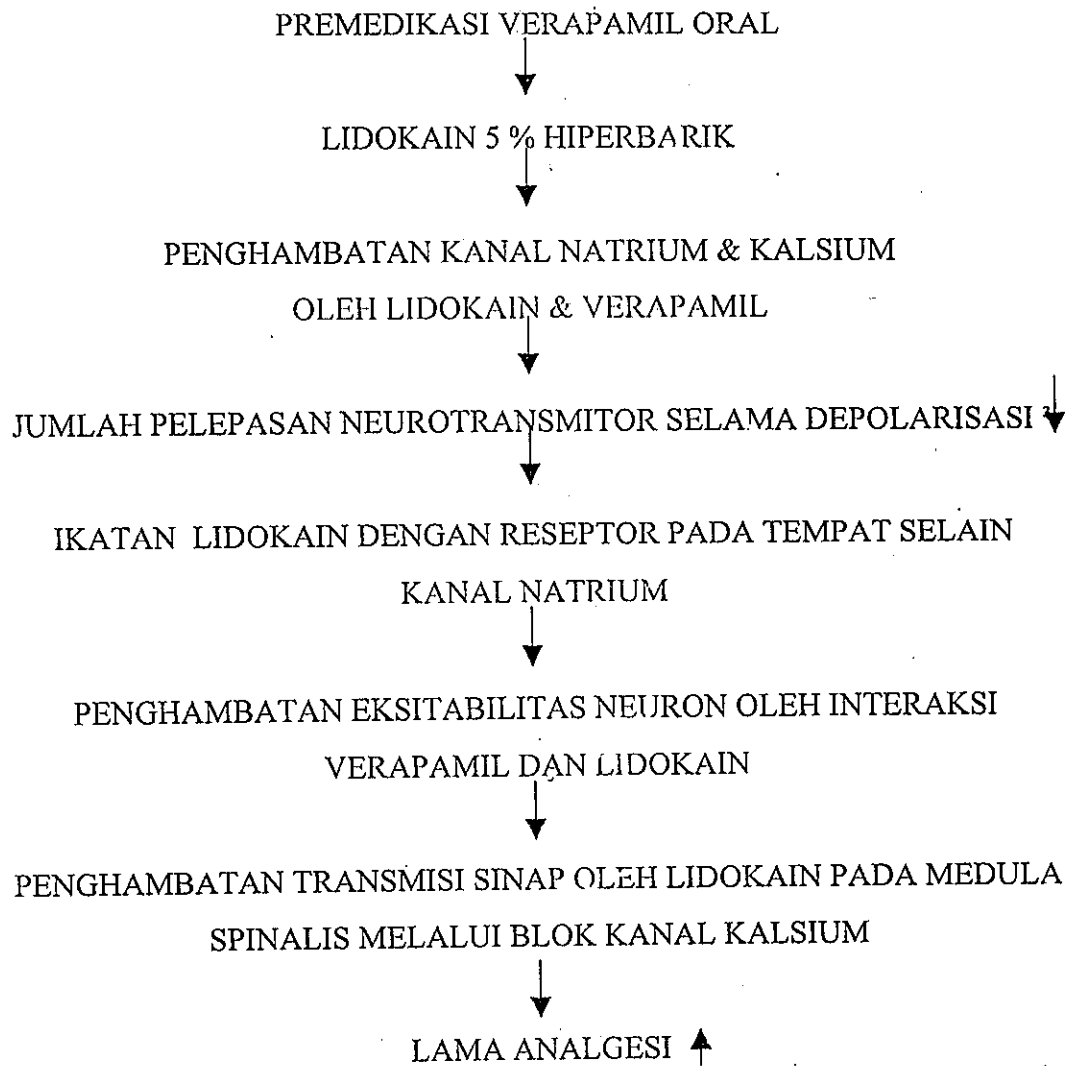
B A B III

KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, HUBUNGAN ANTAR VARIABEL, HIPOTESIS, DEFINISI OPERASIONAL, KRITERIA INKLUSI DAN EKSKLUSI

III. 1. KERANGKA TEORI



III.2. KERANGKA KONSEP



III.3. HUBUNGAN ANTAR VARIABEL

VARIABEL BEBAS

PREMEDIKASI VERAPAMIL

VARIABEL TERPENGARUH

LAMA ANALGESI

VARIABEL PERANCU

SUBYEK

- UMUR

- JENIS KELAMIN

- BERAT BADAN

- TINGGI BADAN

- STATUS FISIK

3 BLOK SUBARAKHNOID

3 JENIS ANESTETIK LOKAL

3 OBAT TAMBAHAN

- DOSIS

- BARISITAS

- TEMPAT SUNTIKAN

- KECEPATAN SUNTIKAN

- POSISI

- MANIPULASI OPERASI

III.4. HIPOTESIS

Pemberian premedikasi verapamil 80 mg per oral mampu memperpanjang lama analgesi dari blok subarakhnoid dengan lidokain 5 %.

III.5. DEFINISI OPERASIONAL

1. Blok subarakhnoid

Merupakan pemberian sejumlah obat anestesi lokal ke dalam ruang subarakhnoid untuk menghasilkan analgesi dan blok motorik. Pada penelitian ini, menggunakan 100 mg lidokain 5 % hiperbarik disuntikan ke dalam ruang subarakhnoid melalui interspace L4-5.

2. Premedikasi verapamil

Merupakan pemberian verapamil 80 mg melalui oral dengan \pm 20 ml air setengah jam sebelum penyuntikan 100 mg lidokain 5 % hiperbarik ke dalam ruang subarakhnoid.

3. Mula kerja blok sensoris

Waktu mulai dari akhir penyuntikan spinal sampai mencapai tingkat blok sensoris maksimal.

4. Tingkat blok sensoris maksimal

Merupakan tingkat blok sensoris tertinggi pada dermatom yang dicapai oleh anestesi spinal.

5. Lama blok sensoris

Waktu yang dibutuhkan untuk terjadinya regresi blok sensoris 2 segmen mulai dari tingkat blok sensoris maksimal.

6. Mula blok motoris

Waktu mulai dari akhir penyuntikan anestesi spinal sampai terjadi nilai Bromage maksimal.

7. Lama blok motoris

Waktu yang dibutuhkan untuk terjadinya regresi blok motoris dari nilai Bromage maksimal sampai nilai Bromage 0.

8. Tekanan darah

Tekanan darah sistolik, diastolik dan tekanan arteri rerata diukur dan dicatat pada saat di ruangan, sebelum, selama dan sesudah blok subarakhnoid.

9. Subyek penelitian

Pasien RSUP. Dr. Kariadi yang akan menjalani operasi elektif pada daerah abdomen bagian bawah, perineum dan ekstremitas bawah menggunakan blok subarakhnoid dengan lama operasi \pm 1 jam, yang memenuhi persyaratan ASA I-II, usia 18 - 60 tahun, berat badan 50-60 kg, tinggi badan 150-170 cm, tidak ada indikasikantra anestesi spinal dan pemberian verapamil.

III.6. KRITERIA INKLUSI DAN EKSKLUSI

III.6.1. KRITERIA INKLUSI

- Jenis kelamin : pria dan wanita
- Umur : 18 - 60 tahun
- Status fisik : ASA I-II
- Berat badan : 50-60 kg
- Tinggi badan : 150-170 cm
- Macam operasi : operasi elektif pada daerah abdomen bawah, perineum dan ekstremitas bawah menggunakan anestesi spinal dengan lama operasi \pm 1 jam.

III.6.2. KRITERIA EKSKLUSI

- Ada indikasikantra blok subarakhnoid
- Ada indikasikantra verapamil
- Riwayat hipersensitif terhadap bahan penelitian
- Pasien tidak patuh atau merolak

BAB IV METODOLOGI PENELITIAN

IV.1. RANCANGAN PENELITIAN

Jenis penelitian ini termasuk eksperimental murni berupa uji klinik tahap 2 fase III dan dilakukan secara tersamar ganda (38). Penelitian dilakukan dengan bentuk rancangan *post test only control group design* (39).

R:
$$\frac{\text{Lidokain 5 \% hiperbarik -----} > \text{Lama analgesi}}{\text{Lidokain 5 \% hiperbarik + Verapamil ---} > \text{Lama analgesi}}$$

IV.2. RUANG LINGKUP PENELITIAN

IV.2.1. SUBYEK PENELITIAN

Semua penderita RSUP.Dr. Kariadi Semarang yang dipersiapkan untuk program pembedahan elektif pada perut bagian bawah, perineum dan ekstremitas bawah dengan menggunakan teknik anestesi spinal yang memenuhi kriteria seleksi tertentu.

IV.2.2. TEMPAT PENELITIAN

Penelitian dilakukan di Instalasi Bedah Sentral RSUP.Dr. Kariadi Semarang.

IV.2.3. WAKTU PENELITIAN

Penelitian dilakukan periode Juli sampai Oktober 2000.

IV.3. POPULASI PENELITIAN

Populasi penelitian adalah semua penderita yang akan menjalani pembedahan elektif perut bagian bawah dan ekstremitas bawah di RSUP.Dr. Kariadi Semarang yang memungkinkan digunakan teknik blok subarakhnoid.

IV.4. PEMILIHAN DAN PENENTUAN BESAR SAMPEL

Pemilihan sampel dilakukan dengan cara *consecutive sampling*, dimana setiap penderita yang memenuhi kriteria dimasukkan sebagai sampel sampai jumlah yang diperlukan terpenuhi (40).

Secara statistik, untuk menentukan besar sampel minimal agar memenuhi syarat representatif digunakan rumus sebagai berikut : (41)

$$n = \frac{2[(Z\alpha + Z\beta) \times s]^2}{d^2}$$

dimana :

$Z\alpha$ dan $Z\beta$ = deviat baku normal untuk α (kesalahan tipe I) dan β (kesalahan tipe II).

Pada penelitian ini ditetapkan $\alpha = 0,05$ berarti tingkat kemaknaan 95 % ($p < 0,05$), sedangkan $\beta = 0,05$ berarti tingkat ketajaman (*power*) 95 %.

Nilai $Z\alpha$ untuk $\alpha = 0,05$ adalah 1,960

Nilai $Z\beta$ untuk $\beta = 0,05$ adalah 1,645

s = simpang baku yang diharapkan

d = beda *lama analgesi* yang diharapkan

Nilai s dan d ditetapkan berdasarkan hasil penelitian sebelumnya.

Berdasar hasil penelitian Erdy Pudjianto (42), mengenai Efek Premedikasi Klonidin per oral pada Blok Subarakhnoid dengan Lidokain 5 %, nilai s diambil dari nilai lama blok sensoris dengan regresi 2 segmen pada kelompok kontrol ($44,60 \pm 11,02$), sedangkan nilai d yang diharapkan adalah 20 % yaitu 20 % dari 44,60, maka n besar sampel dapat dihitung :

$$n = \frac{2[(1,960 + 1,645) \times 11,02]^2}{(8,92)^2}$$

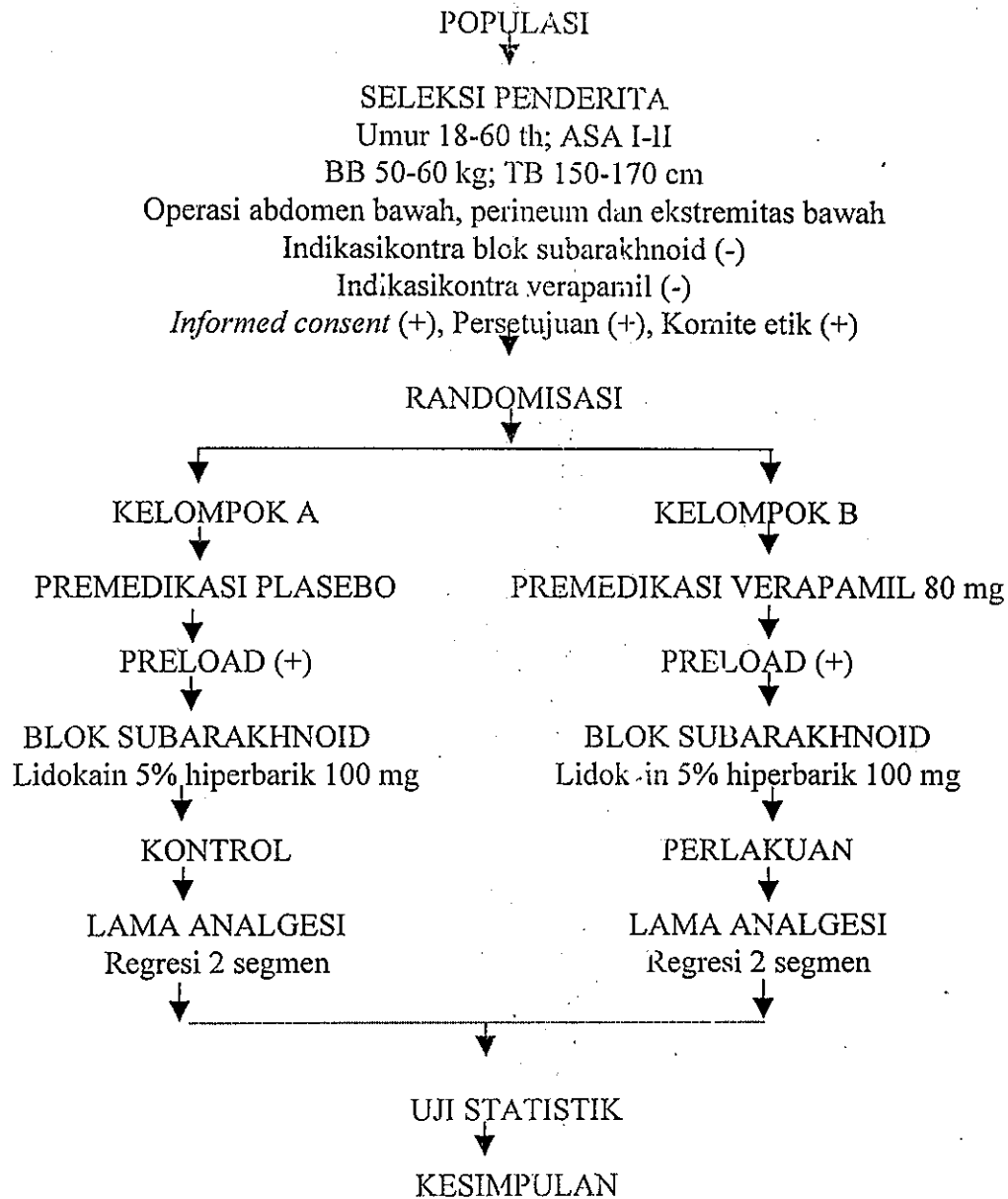
$$n1 = n2 = 39,67 \text{ ----> } 40$$

$$n \text{ total} = 80$$

Namun demikian, karena keterbatasan waktu, dana dan tenaga maka pada studi ini peneliti membatasi jumlah sampel hanya 40 pasien, suatu jumlah sampel minimal yang masih memungkinkan untuk dilakukan uji statistik.

Jadi besar sampel yang diperlukan dalam penelitian ini adalah 40 pasien dan dengan cara randomisasi pasien dibagi menjadi 2 kelompok, masing-masing kelompok I 20 pasien dan kelompok II 20 pasien.

IV.5. KERANGKA KERJA PENELITIAN



IV.6. CARA KERJA PENELITIAN

Seleksi penderita dilakukan pada saat kunjungan pra bedah, penderita yang memenuhi kriteria ditentukan sebagai sampel. Penelitian dilakukan terhadap 40 penderita yang sebelumnya telah mendapatkan penjelasan dan setuju mengikuti semua prosedur penelitian. Di ruangan dilakukan pengukuran tekanan darah, laju napas dan laju jantung. Semua penderita dipuasakan 6 jam pre operatif.

Penderita dikelompokkan secara random dengan menggunakan tabel random menjadi 2 kelompok :

- Kelompok I (kontrol) : Premedikasi plasebo dengan ± 20 ml air diberikan $\pm \frac{1}{2}$ jam sebelum pelaksanaan anestesi spinal dengan lidokain 5 % hiperbarik 100 mg.
- Kelompok II (perlakuan) : Premedikasi verapamil 80 mg oral dengan ± 20 ml air diberikan $\pm \frac{1}{2}$ jam sebelum pelaksanaan anestesi spinal dengan lidokain 5 % hiperbarik 100 mg.

Di Instalasi Bedah Sentral dilakukan pemasangan infus dengan kateter intravena 18 G dan diberikan *preload* cairan dengan larutan Ringer Laktat 15 ml/kg yang habis dalam waktu 15-30 menit. Selanjutnya dilakukan pengukuran tekanan darah, laju napas dan laju jantung.

Penderita dibaringkan di atas meja operasi yang horisontal dengan posisi miring ke lateral. Setelah dilakukan tindakan aseptik dan anti septik, dengan pendekatan median atau para median melalui celah antar ruas vertebra lumbal 3-4 disuntikkan jarum spinal standar 23 G. Arah jarum membentuk sudut kearah sefalad dan bevel menghadap ke atas. LCS mengalir lancar dan jernih menunjukan ujung jarum spinal berada dalam ruang subaraknoid. Kemudian 2 ml lidokain 5 % hiperbarik 100 mg disuntikkan dengan kecepatan 1 ml / 5 detik tanpa dilakukan *barbotase*. Selesai penyuntikkan penderita segera dibaringkan dengan posisi terlentang horisontal, kepala diberi bantal dan penderita mendapatkan oksigen. Pada saat selesai penyuntikan digunakan sebagai awal perhitungan waktu.

Tinggi blok sensoris ditentukan berdasarkan dermatom dengan cara *pin-prick* menggunakan jarum 22 G bevel pendek.

Penilaian dilakukan kanan dan kiri pada garis midklavikuler dengan interval waktu setiap 2 menit selama 10 menit pertama. Bila blok positif dalam 10 menit pertama maka tindakan bedah dapat dimulai dan bila negatif blok dianggap gagal. Selanjutnya anestesi diteruskan dengan anestesi umum dan penderita dikeluarkan dari penelitian. Bila terjadi blok yang tidak sama tinggi antara kanan dan kiri maka digunakan blok yang tinggi untuk perhitungan statistik. Penilaian blok selanjutnya dilakukan tiap 10 menit sampai terjadi regresi analgesi 2 segmen.

Penilaian blok motorik dilakukan pada saat yang sama dengan penilaian tinggi blok sensorik dengan menggunakan kriteria dari Bromage :

- Nilai 0 : penderita dapat mengangkat kedua tungkai bawah
- Nilai 1 : penderita tidak dapat mengangkat kedua tungkai bawah tetapi masih dapat melakukan fleksi sendi lutut.
- Nilai 2 : penderita tidak dapat melakukan fleksi sendi lutut
- Nilai 3 : penderita tidak dapat menggerakkan seluruh kaki

Penilaian tekanan darah, tekanan arteri rerata, laju napas dan laju jantung dilakukan sebelum dan sesudah blok subarakhnoid, dilakukan tiap 2 menit selama 10 menit pertama, kemudian tiap 5 menit pada 60 menit berikutnya dan selanjutnya tiap 10 menit setelah pembedahan selesai sampai hilangnya blok motorik.

Bila terjadi penurunan tekanan darah sistolik $\geq 30\%$ dari tekanan darah sistolik preanestesi diberikan infus cepat larutan Ringer laktat dan bila tidak menolong diberikan. Penderita yang menggigil diberikan 15 mg klorpromazin, diberikan selimut dan menaikkan suhu kamar. Efedrin 10 mg intravena secara intermiten. Bila terjadi bradikardi, dimana laju jantung < 60 x / menit diterapi dengan Sulfas atropin 0,5 mg intravena dan penderita dikeluarkan dari penelitian. Semua efek samping yang timbul selama dan setelah pembedahan dicatat.

Penderita tidak kooperatif dan membutuhkan analgesi tambahan selama pembedahan, penderita dikeluarkan dari penelitian.

IV.7. ALAT DAN OBAT

IV.7.1. ALAT

- Criticone Dinamap untuk mengukur tekanan darah, tekanan arteri rerata dan laju jantung.
- Sphigmomanometer air raksa dan stetoskop untuk mengukur tekanan darah dan laju jantung di ruangan.
- Arloji untuk mengukur interval waktu dan laju napas.
- Alat ukur berat badan dan tinggi badan merek Detecto Medic.
- Jarum spinal jenis standar 23 G.
- Kateter intravena 18 G.
- Set infus
- Semprit disposibel 3 ml

IV.7.2. OBAT

- Lidokain 5 % hiperbarik injeksi
- Lidokain 2 % injeksi
- Verapamil 80 mg tablet
- Efedrin injeksi
- Sulfas atropin injeksi
- Infus Ringer Laktat

IV.8. PENGUMPULAN DATA

Data - data yang dicatat untuk perhitungan statistik yang termasuk dalam tujuan penelitian ini meliputi waktu regresi analgesi 2 segmen. Sedangkan data lain yang perlu

dicatat walaupun tidak termasuk dalam tujuan penelitian meliputi tekanan darah, tekanan arteri rerata, laju jantung, laju napas, lama blok motorik, waktu pertama kali memerlukan pemberian analgetik pasca operasi dan efek samping.

Data yang diperoleh dicatat dalam suatu lembar penelitian khusus yang telah disediakan, satu lembar untuk setiap subyek penelitian dan dipisahkan antara kelompok kontrol dan perlakuan.

IV.9. ANALISA DATA

Data diolah dan disajikan dalam nilai rerata \pm simpangan baku (*mean \pm SD*). Hasil variabel adalah lama analgesi (menit). Uji statistik untuk data nominal -> nominal menggunakan *Chi-Square* . Sedangkan untuk data numerik -> numerik menggunakan uji beda rerata. Sebelumnya dilakukan uji distribusi, jika distribusi data tidak normal untuk uji beda rerata digunakan test non parametrik (*Mann-Whitney*). Bila distribusi data normal digunakan uji parametrik Student t test. Pada penelitian ini digunakan nilai p satu ekor (*one tail significance*), dengan derajat kemaknaan $p < 0,05$. Data diolah dan dianalisa menggunakan program SPSS. Penyajian hasil penelitian direncanakan dalam bentuk tabel dan grafik.

BAB V

HASIL PENELITIAN

Penelitian dilakukan terhadap 40 penderita dibagi menjadi dua kelompok, masing-masing kelompok A 20 penderita mendapatkan blok subarakhnoid lidokain 5% hiperbarik 100 mg dan B 20 penderita mendapatkan blok subarakhnoid lidokain 5% hiperbarik 100 mg ditambah verapamil 80 mg per oral sebagai premedikasi

Uji statistik untuk membandingkan kedua kelompok digunakan Chi-square untuk data nominal meliputi variabel jenis kelamin, tingkat pendidikan, status ASA, jenis operasi dan efek samping, dan Student t-test untuk data numerik meliputi variabel umur, berat badan, tinggi badan, tekanan darah sistolik, tekanan darah diastolik, laju jantung, laju nafas, lama operasi, blok sensorik, blok motorik dan lama analgesi. Untuk uji kemaknaan digunakan harga p satu ekor (one-tail significance) dengan derajat kemaknaan $p < 0,05$.

Karakteristik penderita, distribusi jenis operasi dan lama operasi antara kedua kelompok berbeda tidak bermakna (Tabel 1). Keadaan hemodinamik sebelum blok subarakhnoid berbeda tidak bermakna (Tabel 2).

Karakteristik blok subarakhnoid pada kedua kelompok berbeda tidak bermakna yaitu mula blok sensorik, level maksimal blok sensorik, mula blok motorik, lama blok motorik. Waktu regresi 2 segmen pada kelompok B lebih lama secara bermakna dibandingkan kelompok A (Tabel 3). Prosentase lama analgesi (yang termasuk dalam jangkauan nilai rerata \pm simpang baku) antara kedua kelompok hampir sama yaitu 70 % untuk kelompok A dan 65 % untuk kelompok B sehingga berbeda tidak bermakna secara klinis (Tabel 4).

Tabel 1. Karakteristik penderita, distribusi jenis operasi dan lama operasi

Variabel	Kelompok A (n = 20)	Kelompok B (n = 20)	Uji statistik	p
Umur (tahun)	48.05 ± 8.36	44.10 ± 12.56	t - student	0.250
Pendidikan (%)				
- SD	27.8	0	Chi - square	0.572
- SMP	25	25		
- SMA	36.1	75		
- Sarjana	11.2	0		
Berat badan (Kg)	58.05 ± 7.83	53.35 ± 9.13	t - student	0.089
Tinggi badan (cm)	162.20 ± 3.05	162.40 ± 4.32	t - student	0.054
TDS (mmHg)	134.50 ± 16.61	131.00 ± 14.56	t - student	0.438
TDD (mmHg)	80.00 ± 7.25	76.75 ± 10.92	t - student	0.275
TAR (mmHg)	98.95 ± 9.95	90.30 ± 21.41	t - student	0.110
LJ (x / menit)	87.80 ± 12.38	90.45 ± 8.39	t - student	0.433
LN (x / menit)	18.75 ± 1.07	18.15 ± 0.81	t - student	0.053
Status ASA :				
- ASA I	40	65	Chi - square	0.113
- ASA II	60	35		
Jenis operasi :			Chi - square	0.317
- Sachse	25	30		
- TURP	15	0		
- Hidrokolektomi	5	5		
- TVP	5	0		
- Herniorafi	5	10		
- Haemorhoid	15	30		
- Sistoskopi	15	15		
- Orchidektomi	15	0		
- Fistel paranasal	0	5		
- Meatotomi	0	5		
Lama operasi (menit)	41.85 ± 10.03	42.50 ± 11.16	t - student	0.847

Nilai dinyatakan sebagai rerata ± simpang baku, kedua kelompok berbeda tidak bermakna ($p > 0,05$).

TDS = Tekanan Darah Sistolik, TDD = Tekanan Darah Diastolik, TAR = Tekanan Arteri Rata-rata, LJ = Laju Jantung, LN = Laju Nafas

Tabel 2. Keadaan hemodinamik sebelum blok subarakhnoid

Variabel	Kelompok A (n = 20)	Kelompok B (n = 20)	P
TDS (mmHg)	136.25 ± 12.86 (120 – 160)	134.90 ± 13.43 (109 – 159)	0.747
TDD (mmHg)	82.50 ± 10.35 (66 – 100)	78.75 ± 9.28 (61 – 96)	0.235
TAR (mmHg)	100.70 ± 11.52 (79 – 120)	97.30 ± 13.03 (71 – 126)	0.388
LJ (x / menit)	87.20 ± 13.03 (62 – 107)	93.20 ± 10.44 (68 – 110)	0.116
LN (x / menit)	18.70 ± 18.70 (17 – 20)	18.20 ± 0.777 (17 – 19)	0.091

Nilai dinyatakan sebagai rerata ± simpang baku dengan kisaran, kedua kelompok berbeda tidak bermakna ($p > 0,05$)

Tabel 3. Karakteristik blok subarakhnoid pada kelompok A dan B

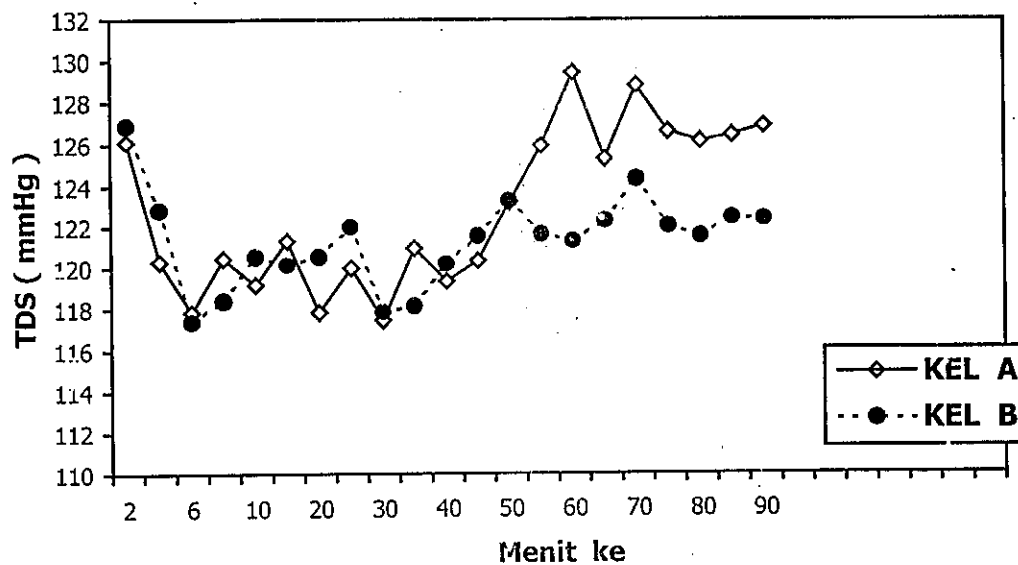
Variabel	Kelompok A (n = 20)	Kelompok B (n = 20)	p
Mula blok sensorik (menit)	7.1 ± 0.9 (6.0 – 8.0)	7.5 ± 1.0 (6.0 – 9.0)	0.181
Level maksimal (T)	8.8 ± 1.36 (6 – 10)	8.0 ± 1.59 (6 – 10)	0.095
Regresi 2 segmen (menit)	70.1 ± 6.8 (58 – 82)	75.2 ± 7.7 (60 – 87)	0.034
Mula blok motorik (menit)	2.6 ± 0.7 (2 – 4)	2.8 ± 0.6 (2 – 4)	0.336
Lama blok motorik (menit)	77.5 ± 7.36 (65 – 88)	80.15 ± 4.21 (74 – 92)	0.172

Nilai dinyatakan sebagai rerata ± simpang baku dengan kisaran, waktu regresi 2 segmen kelompok B lebih lama bermakna dibandingkan kelompok A ($p < 0,05$), sedangkan mula blok sensorik, level maksimal blok sensorik, mula blok motorik dan lama blok motorik kedua kelompok berbeda tidak bermakna ($p > 0,05$).

Tabel 4. Prosentase lama analgesi antara kelompok A dan B

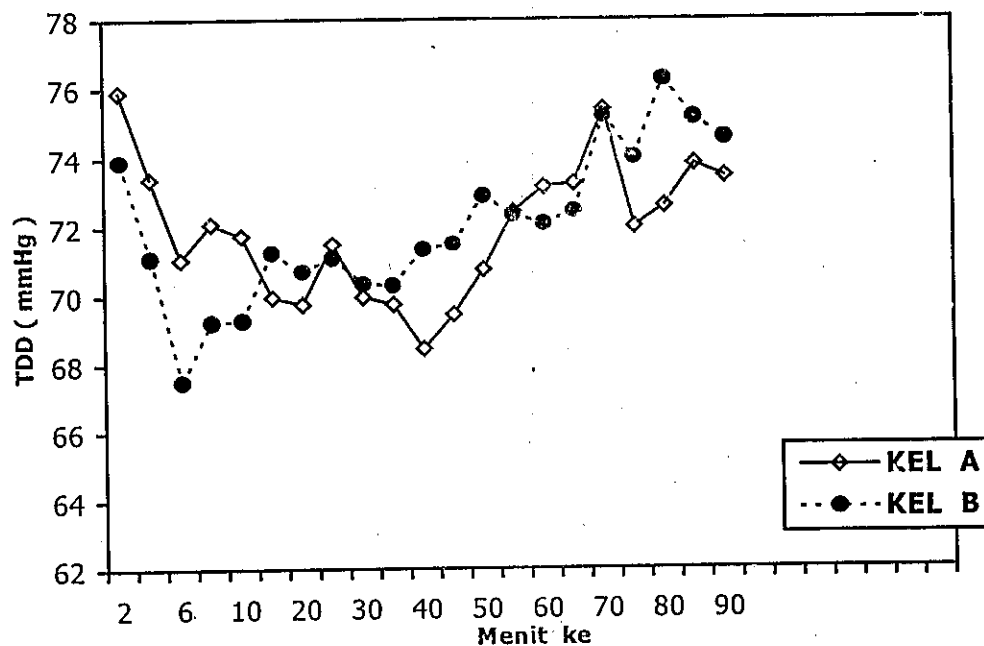
Nilai rerata \pm simpang baku		KELOMPOK		Total
		Kelompok A	Kelompok B	
Normal	<i>Mean-SD s/d Mean+SD</i>	14 (70,0%)	13 (65,0%)	27 (67,5%)
Tidak normal (penyimpangan)	<i><Mean-SD s/d >Mean+SD</i>	6 (30,0%)	7 (35,0%)	13 (32,5%)
Total		20 (100,0%)	20 (100,0%)	40 (100,0%)

Lama analgesi normal (yang termasuk dalam jangkauan rerata \pm simpang baku) adalah 70% untuk kelompok A (14 pasien) dan 65% pada kelompok B (13 pasien). Sedangkan untuk lama analgesi yang tidak normal (penyimpangan) atau diluar nilai rerata \pm simpang baku adalah 30% (6 pasien) untuk kelompok A dan 35% untuk kelompok B (7 pasien).



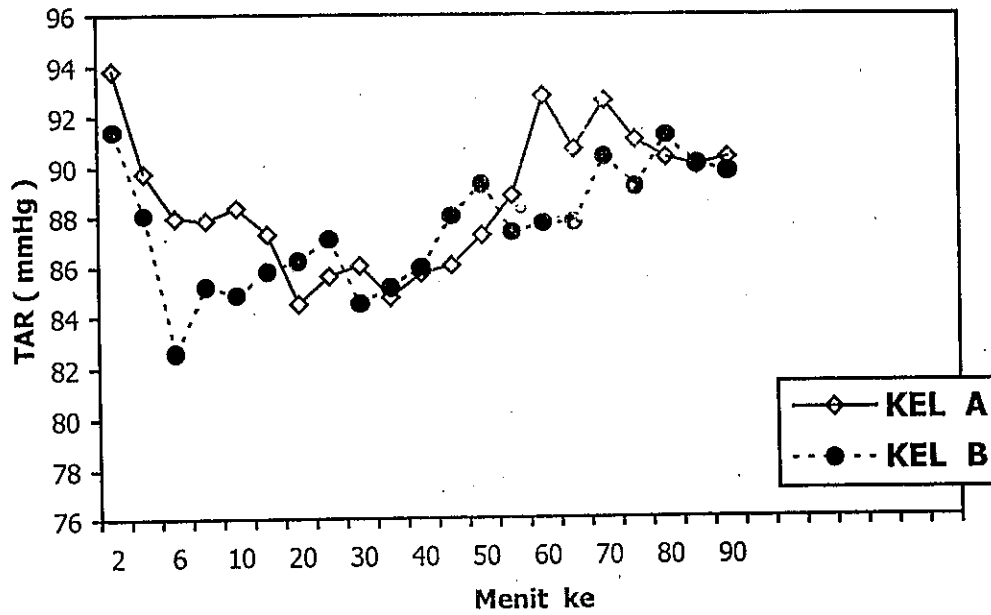
Grafik 1. Tekanan Darah Sistolik pada kelompok A dan B selama blok subarakhnoid

Perubahan tekanan darah sistolik kelompok A dan kelompok B berbeda tidak bermakna ($p > 0,05$) dan dapat dilihat pada lampiran 1.



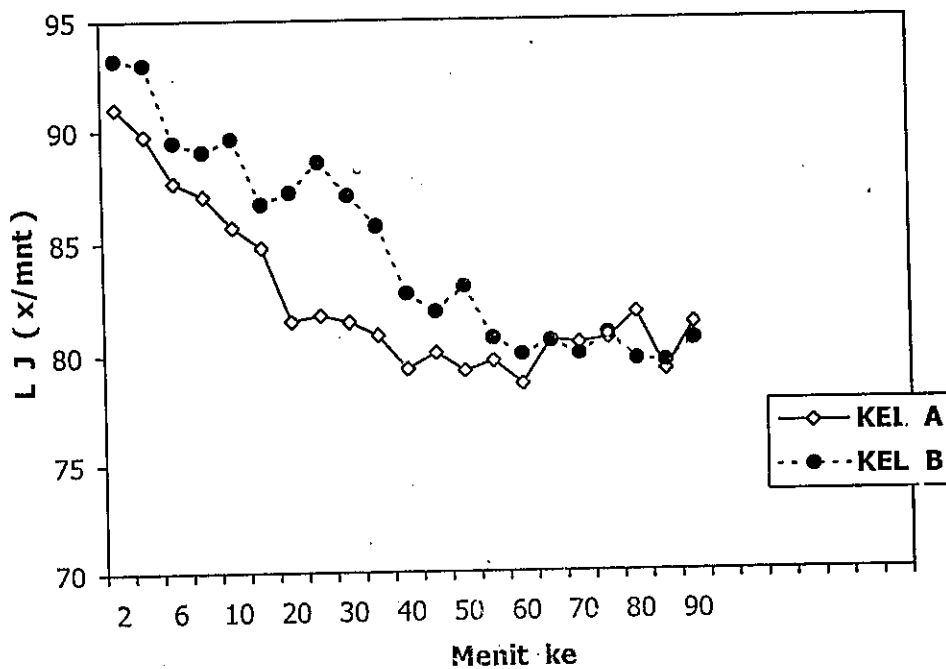
Grafik 2. Tekanan Darah Diastolik pada kelompok A dan B selama blok subarakhnoid

Perubahan tekanan darah diastolik pada kelompok A dan kelompok B berbeda tidak bermakna ($p > 0,05$) dan dapat dilihat pada lampiran 2.



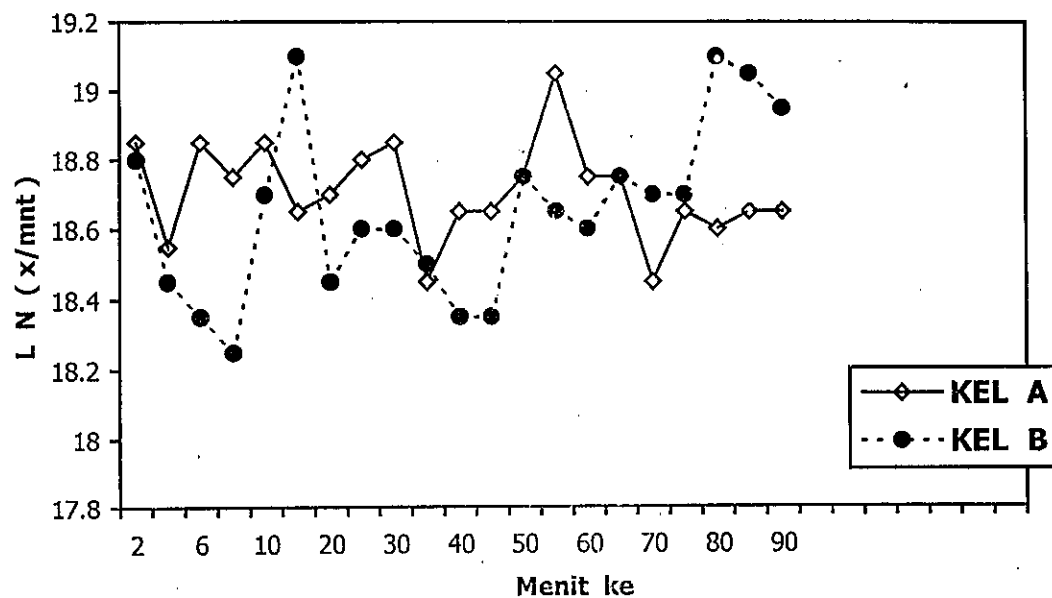
Grafik 3. Tekanan Arteri Rata-rata kelompok A dan B selama blok subarakhnoid

Tekanan arteri rata-rata pada kelompok A dan kelompok B selama blok subarakhnoid berbeda tidak bermakna ($p > 0,05$) dan dapat dilihat pada lampiran 3.



Grafik 4. Laju jantung kelompok A dan B selama blok subarakhnoid.

Perubahan laju jantung pada kelompok A dan kelompok B selama blok subarakhnoid berbeda tidak bermakna ($p > 0,05$) dan dapat dilihat pada lampiran 4.



Grafik 5. Laju nafas kelompok A dan B selama blok subaraknoid.

Perubahan laju nafas pada kelompok A dan kelompok B selama blok subaraknoid berbeda tidak bermakna ($p > 0,05$) dan dapat dilihat pada lampiran 5.

Tabel 5. Distribusi efek samping pada kelompok A dan B

Efek samping	Kelompok A (mmHg)	Kelompok B (mmHg)	<i>P</i>
Hipotensi	5 (29.4 %)	7 (35.0 %)	0.717
Menggigil	7 (41.2 %)	6 (30.0 %)	0.478
Bradikardi	4 (23.5 %)	5 (25.0 %)	0.779
Mual	1 (5.9 %)	2 (10.0 %)	0.883
Muntah	0	0	0
Urtikaria	0	0	0

Efek samping yang terjadi berbeda tidak bermakna antara kelompok A dan B ($p > 0,05$).

BAB VI

PEMBAHASAN

Pada penelitian ini kedua kelompok tidak terdapat perbedaan bermakna dalam karakteristik penderita, distribusi jenis operasi dan lama operasi, sehingga kedua kelompok ini layak untuk dibandingkan.

Verapamil merupakan suatu obat penghambat kanal kalsium yang mempunyai peranan penting dalam fisiologi nyeri pada tingkat medula spinalis melalui penghambatan proses sensoris normal serta pencegahan sensitisasi sentral (8,9). Verapamil juga dapat memblokir kanal natrium (8) dan mempunyai aksi anestesia lokal (10) serta memiliki efek anti nosisepsi (11)

Blok subarakhnoid dengan menggunakan lidokain 5% hiperbarik telah populer untuk prosedur operasi singkat dan telah digunakan secara luas untuk pasien dengan berbagai kondisi klinik tertentu.

Namun penggunaan lidokain 5% hiperbarik untuk blok subarakhnoid mempunyai keterbatasan dalam lama analgesi. Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa penambahan verapamil pada lidokain akan memperpanjang efek analgesi dari lidokain (12), dan penambahan 50 - 200 µg verapamil intratekal dapat berpotensiasi dan memperpanjang lama blok subarakhnoid dengan lidokain (8). Interaksi verapamil dan lidokain dapat menghambat kanal natrium dan kanal kalsium. Penghambat ini akan mengurangi jumlah neurotransmitor yang dilepaskan selama depolarisasi. Selanjutnya kombinasi ini akan menghambat eksitabilitas neuron pada tingkat kanal ionik. Akhirnya transmisi sinaptik pada medula spinalis dihambat oleh anestetik lokal melalui blok kanal kalsium presinap, sehingga lama analgesi akan memanjang (8).

Pada penelitian ini didapatkan waktu regresi 2 segmen pada kelompok yang mendapatkan blok subarakhnoid 100 mg lidokain 5% hiperbarik (kelompok A) dan kelompok yang mendapatkan penambahan premedikasi verapamil 80 mg

per oral pada blok subarakhoid 100 mg lidokain 5% hiperbarik (kelompok B) masing-masing adalah $70, 10 \pm 6,80$ menit dan $75,20 \pm 7,70$ menit ($p = 0,034$). Hasil ini secara statistik bermakna lebih lama pada kelompok B walaupun dengan kisaran waktu regresi 2 segmen yang tidak berbeda jauh, kelompok A adalah 58 - 82 menit dan kelompok B adalah 60 - 87 menit. Prosentase lama analgesi (yang termasuk dalam jangkauan nilai rerata \pm simpang baku) antara kedua kelompok hampir sama masing – masing 70 % untuk kelompok A dan 65 % untuk kelompok B sehingga berbeda tidak bermakna secara klinis.

Penelitian *Keichi Omote dkk* tahun 1995, verapamil 50 - 200 μ g intratekal dapat berpotensiasi dan memperpanjang anti nosisepsi, blok motorik dan lama analgesi blok subarakhoid dengan lidokain (20 - 200 μ g) pada hewan. Interaksi verapamil dan lidokain dapat menghambat kanal natrium dan kanal kalsium. Penghambatan ini menyebabkan pengurangan jumlah neurotransmitor yang dilepaskan selama depolarisasi dan menghambat eksitabilitas neuron pada tingkat kanal ionik. Akhirnya transmisi sinaptik pada medula spinalis dihambat oleh lidokain melalui blok kanal kalsium presinap sehingga lama analgesi akan memanjang (8). *Iwasaki H dkk* (1996) melaporkan kombinasi 100 ug lidokain 3% dan verapamil 25 μ g, 100 μ g dan 200 μ g dapat menimbulkan perubahan farmakodinamik aliran darah regional, dapat berpotensiasi dan memperpanjang lama analgesi blok subarakhoid lidokain (43).

Faussoulaki A dkk (1998) meneliti efek infus nimodipin 10 ml/jam (1 ml = 2 mg) pada pasien yang menjalani operasi elektif *Transurethral Prostatectomy (TURP)* dengan blok subarakhoid lidokain 5 % hiperbarik 100 mg . Terjadi perbedaan bermakna dari regresi sensoris blok subarakhoid antara kedua kelompok ($p < 0,035$) setelah menit ke- 15. Penelitian ini menunjukkan bahwa infus nimodipin dapat memperlambat regresi blok sensorik atau meningkatkan penyebaran analgesi blok subarakhoid (44). Penelitian *Sugiyama dan Muteki* (1994) melaporkan dosis tetrakain yang digunakan pada blok subarakhoid akan mendepresi kanal kalsium dari sel ganglion akar dorsal medula spinalis pada binatang percobaan. Anestetik lokal berpotensi menghambat

influk kalsium melalui kanal kalsium yang mempengaruhi pelepasan neurotransmiter. Penghambatan ini akan menimbulkan penghambatan proses biokimiawi pada kanal kalsium yang selanjutnya akan memblok transmisi sinap untuk mendukung mekanisme blok subaraknoid (45). *Hirota dkk (1997)* melaporkan efek lidokain terhadap kanal kalsium *L-type voltage-activated* pada membran serebrokortikal. Hasil penelitian ini menunjukkan adanya interaksi antara lidokain dengan kanal kalsium (46).

Keiichi Omote dkk (1996) meneliti pengaruh pemberian lidokain 3 % dengan verapamil 200 µg intratekal pada binatang percobaan . Hasil penelitian ini adalah durasi blok sensorik meningkat . Hal ini menunjukkan bahwa kanal kalsium *L-type* berperan penting dalam transmisi sinap dan mempunyai hubungan antara neuron – neurin intrinsik. Gangguan dalam pergerakan ion kalsium melalui kanal kalsium *L-type* akan menghambat pelepasan neuropeptida seperti substansi P dan kalsitonin dari medula spinalis (lokasi kanal kalsium pada lamina superficialis akar dorsal medula spinalis). Jadi blok pada kanal kalsium akan berpengaruh pada proses sensoris normal yang menghasilkan antinosisepsi (47).

Dosis verapamil yang digunakan untuk premedikasi adalah 80 mg per oral yang merupakan dosis terapi anti aritmia. Dosis verapamil untuk terapi anti aritmia adalah 5 - 10 mg atau 75 - 150 µg/kg intravena yang sama efektifnya dengan 80 mg per oral (13, 16, 17). Mekanisme penghambatan transmisi sinaptik pada medula spinalis identik dengan mekanisme penghambatan impuls pada terapi aritmia.

Pada penelitian ini alasan penggunaan premedikasi verapamil per oral pada blok subaraknoid adalah verapamil mudah larut dalam lemak sehingga mudah diabsorpsi pada pemberian per oral, mula kerja cepat dengan kadar puncak tercapai kurang dari 30 menit, volume distribusi dan ikatan dengan protein plasma yang tinggi masing-masing $5,0 \pm 2,1$ l/kg dan $90 \pm 2\%$ (12, 14, 18, 20). Verapamil dapat mempengaruhi farmakokinetika anestetik lokal intratekal sama baiknya dengan vasokonstriktor dan mempunyai aksi anestesia lokal (8).

Ada beberapa hal yang menyebabkan premedikasi verapamil per oral dalam memperpanjang lama analgesi (waktu regresi 2 segmen = $75,20 \pm 7,70$ menit) menjadi berkurang efektivitasnya dibandingkan kelompok kontrol (waktu regresi 2 segmen = $70,10 \pm 6,80$ menit), walaupun masih berbeda bermakna. Hal-hal tersebut antara lain adalah sebagian dari dosis oral verapamil dimetabolisme pada lintasan pertama di hepar dan bioavailabilitasnya tidak begitu tinggi (12, 14, 18), serta konsentrasi efektif verapamil dalam plasma 120 ± 20 ng/ml (12, 14, 18). Penelitian *Doran dkk*, konsentrasi verapamil dalam LCS setelah pemberian verapamil 120 mg per oral pada pasien psikiatri adalah $9,20 \pm 3,30$ ng/ml dan konsentrasi verapamil dalam plasma adalah $143.40 \pm 65,2$ ng/ml (21).

Dari hasil penelitian ini menunjukkan TDS, TDD, TAR dan laju jantung pada kedua kelompok berbeda tidak bermakna. Pemberian verapamil oral pada pasien dengan jantung sehat, perubahan dalam tekanan darah, laju jantung, resistensi vaskuler perifer, tekanan akhir diastolik ventrikel kiri atau kontraktilitas pada umumnya tidak terjadi dengan dosis anti aritmia. Jika terjadi setelah pemberian dosis intravena perubahan tersebut tidak berlangsung lama (12, 13, 14, 18). *H Yaku dkk* (1992) melaporkan pemberian verapamil 0,1 mg/kg atau 5 - 10 mg intravena dapat menurunkan tekanan darah arteri lebih besar pada pasien hipertensi daripada pasien normotensi (15).

Penelitian *Huhn Choe dkk*, injeksi epidural 10 ml Bupivakain 0,5% ditambah 5 mg verapamil tidak menimbulkan efek samping hipotensi, bradikardi dan depresi respirasi pada pasien dengan operasi abdomen bagian bawah (9). *Fassoulaki dkk* (1998) melaporkan tidak terjadi hipotensi pada pemberian infus nimodipin dengan kecepatan 10 ml/jam (1 ml = 2 mg) dengan blok subaraknoid 100 mg lidokain 5 % hiperbarik terhadap pasien yang menjalani operasi elektif urologi. TDS, TDD dan laju jantung tidak berbeda bermakna antara kedua kelompok baik yang mendapatkan infus nimodipin dan kontrol (44).

Efek samping utama verapamil adalah depresi konduksi AV, depresi nodus SA, inotropik negatif dan vasodilatasi yang berlebihan. Efek inotropik negatif tidak menjadi masalah jika fungsi jantung baik. Asistole, hipotensi berat, gagal

jantung, syok kardiogenik dan sinus bradikardi biasanya terjadi pada pemberian verapamil intravena, pasien dengan gangguan konduksi AV, nodus SA dan gangguan fungsi jantung (12, 14, 18, 19, 20). Verapamil oral dapat menimbulkan efek samping berupa nyeri kepala berdenyut, pusing, konstipasi, edema perifer, wajah kemerahan/urtikaria, blok AV derajat 1 atau 2 dan hipotensi dengan insiden yang tidak begitu tinggi jika diberikan pada pasien dengan jantung sehat (12, 14, 18).

Iwasaki H dkk melaporkan tidak terjadi perubahan sirkulasi yang bermakna pada kombinasi 100 ug lidokain 3% dengan 25 µg, 100 µg dan 200 µg verapamil pada hewan percobaan. Perubahan sirkulasi yang tidak terjadi disebabkan oleh efek farmakokinetika dari interaksi kedua obat (43). Penelitian *Keiichi Omote dkk* (1996) , pemberian lidokain 3 % dengan 200 µg verapamil intratekal tidak terjadi perubahan sirkulasi yang nyata. Hal ini disebabkan efek farmakokinetik dari interaksi kedua obat yaitu terjadinya perubahan pH pada jaringan tempat injeksi (47).

Hatice A dkk (1998) , melaporkan 150 µg / kg verapamil intravena sebelum pemberian 2,5 – 3,5 mg / kg bupivakain , efektif dapat mengurangi efek kardi toksik (efek kronotropik dan inotropik negatif serta aritmogenik) dari bupivakain pada binatang percobaan. Efek kardi toksik bupivakain disebabkan terjadi blok pada kanal natruim , sedangkan verapamil dapat memblok kanal natrium dan kalium sehingga berpotensi terjadi interaksi kedua obat yang dapat mengurangi efek kardi toksik (48).

Pada penelitian ini efek samping yang terjadi pada kedua kelompok berbeda tidak bermakna. Insiden hipotensi dan bradikardi pada kelompok B lebih tinggi daripada kelompok A meskipun berbeda tidak bermakna secara statistik. Hal ini kemungkinan disebabkan efek verapamil pada jantung yaitu depresi konduksi AV dan depresi nodus SA selain karena adanya blok simpatis.

Penelitian *Mikawa dkk* (1997) , pemberian kombinasi intravena verapamil 0,1 mg / kg dengan lidokain 1 mg / kg dapat menurunkan respon kardiovaskuler pada saat ekstubasi endotrakeal terhadap pasien yang menjalani

operasi bedah minor elektif urologi dan ginekologi. Hasil penelitian ini, tidak terjadi hipotensi (TDS < 80 mmHg) dan bradikardi (laju jantung < 50 x/menit). Efek samping yang terjadi seperti mual, muntah, pruritus dan diare, tidak bermakna secara statistik pada pemberian kombinasi verapamil dan lidokain (49).

BAB VII

KESIMPULAN

Pengaruh premedikasi verapamil 80 mg per oral pada blok subarakhnoid 100 mg lidokain 5 % hiperbarik :

1. Perubahan lama analgesi berbeda bermakna secara statistik, tetapi berbeda tidak bermakna secara klinis.
2. Perubahan kardiovaskuler minimal atau berbeda tidak bermakna.
3. Efek samping yang terjadi berbeda tidak bermakna.

BAB VIII

SARAN

1. Untuk mendapatkan hasil yang lebih baik dalam memperpanjang lama analgesi perlu dilakukan penelitian penggunaan verapamil intravena maupun intratekal pada blok subaraknoid lidokain 5% hiperbarik.
2. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan jumlah sampel yang lebih besar dan dengan dosis yang berbeda-beda.

B A B IX

DAFTAR PUSTAKA

1. Atkinson RS, Rushman GB, Lee JA. Spinal analgesia: Intradural; Extradural. In: A Synopsis of Anaesthesia. 10 th ed. Singapore: PG Publishing Pte Ltd 1988: 662-3
2. McDonald JS, Mandalfino DA. Subarachnoid block. In: Bonica JJ, McDonald JS. Principles and Practice Analgesia and Anaesthesia. 2 th ed. Baltimore: Williams & Wilkins 1995:471
3. Maurette P, Erny P, Bonada G, Djiane V. A Comparison between Lidocaine Alone and Lidocaine with Meperidine for Continuous Spinal Anaesthesia. Regional Anaesthesia 1993;18:290-5
4. Leicht CH, Carlson SA. Prolongation of lidocaine spinal anesthesia with epinephrine and phenylephrine. Anesthesia Analgesia 1986;65:365-9
5. Poultu J, Tuominen M, Scheinin M, Rosenberg PH. Effects of oral clonidine premedication on concentrations of cortisol and monoamine neurotransmitters and their metabolites in cerebrospinal fluid and plasma. Acta Anaesthesiologica Scandinavica 1989;33:137-41
6. Ota K, Namiki A, Ujike Y, Takahashi I. Prolongation of tetracaine spinal anesthesia by oral clonidine. Anesthesia Analgesia 1992;75:262-4
7. Niemi L. Effects of intrathecal clonidine on duration of bupivacaine spinal anaesthesia, haemodynamics and postoperative analgesia in patients undergoing knee arthroscopy. Acta Anaesthesiologica Scandinavica 1994;38:724-8
8. Omote K, Iwasaki H, Kawamata M, Satoh O, Namiki A. Effects of verapamil on spinal anesthesia with local anesthetics. Anesthesia Analgesia 1995;80:444-8

9. Choe H, Kim JS, Ko SH, Kim DC, Han YJ, Song HS. Epidural verapamil reduces analgesic consumption after lower abdominal surgery. *Anesthesia Analgesia* 1998;86:786-90
10. Kraynack BJ, Lawson NW, Gintautas J. Local anesthetic effects of verapamil in vitro. *Regional Anesthesia* 1982;7:114-7
11. Miranda HF, Bustamante D, Kramer V, Pellisier T, Saavedra H, Paeile C, Fernandez E, Pinardi G. Antinociceptive effects of Ca^{2+} channel blockers. *European Journal of Pharmacology* 1992;217:137-41
12. Laurito CE, Cohn SJ, Becker GE. Effect of subcutaneous verapamil on the duration of local anesthetic blockade. *J-Clin-Anesth* 1994;6:414-8
13. Smith CM, Reynard AM. Text Book of Pharmacology. Philadelphia: W.B. Saunders company 1992: 550-2
14. Hansson L. Calcium antagonist: An overview. *American Heart Journal* 1991;122:308-11
15. Yaku H, Mikawa K, Maekawa N, Obara H. Effect of verapamil on the cardiovascular response to tracheal intubation. *British Journal of Anaesthesia* 1992;68:85-9
16. Goodman, Gilman. The Pharmacological Basis of Therapeutics. 8th ed. Singapore: McGraw - Hill Inc 1992:775-9
17. Kaplan NM, Lieberman E. Clinical hypertension. 6th ed. Baltimore: Williams & Wilkins 1994:235-40
18. Setiawati A, Suyatna FD, Muchtar A. Obat Anti Aritmia dan Anti Angina. Dalam Buku: Ganiswara SG. ed. Farmakologi dan terapi. Edisi IV. Jakarta: BF FKUI 1995:312-4, 351-8
19. Fishman WH. The Role of Calcium Blockers in Ischemic Heart Disease. In: Proceeding of A Round Table Discussion Calcium Antagonist. New York: Lawrence Dellacorte Publication Inc 1996:4-8
20. Messerli FH. Calcium Channel Blockers in Antihypertensive Therapy. In: Proceeding of A Round Table Discussion Calcium Antagonist. New York: Lawrence Dellacorte Publication Inc 1996:9-13

21. Doran AR, Narang PK, Meigs CY, Wolkwitz OM, Roy A, Breir A, Pickar D. Verapamil concentrations in cerebrospinal fluid after oral administration. *N-Engl-J-Med* 1985;312:1261-1262
22. Besson JM, Chaouch A. Peripheral and spinal mechanism of nociception. *Physiol Rev* 1987;67:186
23. Dickenson AH. Spinal cord pharmacology of pain. *British Journal Anaesthesia* 1995;75:193-200
24. Atkinson RS, Rushman GB, Lee AJ. The pharmacology of drugs used for preoperative and postoperative medication. In: *A synopsis of anaesthesia*. 10th ed. Singapore: P G Publishing Pte Ltd 1988:118-20
25. Snow JC. Pre anesthesia medication. In: *Manual of anesthesia*. 2th ed. Boston: Little, Brown and Company 1982:11-8
26. Strichartz GR, Covino BG. Local Anesthetics. in : Miller RD, ed. *Anaesthesia*. New York: Churchill Living Stone 1990:437-54
27. Sweitzer BJ. Local Anesthetic. In: Davidson JK, Eckhard WF, Parese DA. *Clinical Anaesthesia Procedures of The Massachusetts General Hospital*. Boston: Little Brown and Company 1993:197-205
28. Morgan GE, Mikhail MS. Local Anesthetic. In: *Clinical Anesthesiology*. New Jersey: Prentice-Hall International inc 1992:174-9
29. Churchill HC, Davidson. The Pharmacology of Local Anaesthetic Drugs. In: *A practice of anaesthesia*. 5th ed. Singapore P G Publishing Pte Ltd 1986:893-900
30. Stoellting RK. Local Anesthetic. In: *Pharmacology and physiology in anesthetic practice*. Philadelphia: JB Lippincott Company 1987:148-66
31. De Jong RH. Local Anesthetic Pharmacology. In: Brown DL, ed. *Regional Anaesthesia and Analgesia*. Philadelphia: WB Saunders Company 1996:124-42
32. Scott DB. Spinal Anaesthesia. In : *Introduction to Regional Anaesthesia*. Connecticut: Appleton & Lange 1989:69-79
33. Fields HL. The peripheral pain sensory system. In: *Pain*. 1st ed. New York McGraw Hill Companies Inc 1987:13-37

34. Tanra H. Analgesia balans suatu pendekatan multimodal pada pengelolaan nyeri pasca bedah, Dibawakan pada work shop on regional analgesia. Malang 1996:1-3
35. Churchill HC, Davidson. Pain clinic and operative nerve block. In: A practice of anaesthesia. 5th ed. Singapore: P G Publishing Pte Ltd 1986:893-900
36. Megawa H. Pengelolaan nyeri pasca bedah pada dewasa dan anak. Simposium Anestesi Pediatri. Bandung 1998:1-12
37. Collins VJ. Principles of anaesthesiology: General and regional anesthesia. 3th ed. Philadelphia: Lea & Febiger 1993: 1498-516
38. Harun SR, Putra ST, Wiharta AS, Chair i. Uji klinis. Dalam: Sastroasmoro S, Ismael S, Penyunting. Dasar - dasar Metodologi Penelitian Klinis. Jakarta: Binarupa Aksara 1995:109-25
39. Pratiknya AW. Dasar - dasar Metodologi Penelitian Kedokteran dan Kesehatan. Edisi 1, Jakarta: PT Raja Grafindo Persada 1993:146-51
40. Sastroasmoro S. Pemilihan subyek penelitian. Dalam: Sastroasmoro S, Ismael S, Penyunting. Dasar-dasar Metodologi Penelitian Klinis. Jakarta: Binarupa Aksara 1995: 42-51
41. Madyono B, Moeslichan S, Sastroasmoro S, Ismael S, Penyunting. Dasar-dasar Metodologi Penelitian Klinis. Jakarta: Binarupa Aksara 1995:187-212.
42. Pudjianto RE. Karya akhir: Efek Premedikasi Klonidin peroral pada Blok Subarakhnoid dengan Lidokain 5 %. Semarang: Bagian Anestesiologi FK Undip 1995:40-4.
43. Iwasaki H, Ohmori H, Omote K, Kawamata M . Potentiation of local lignocaine - induced sensory block by calcium channel blocker in rats. British Journal of Anesthesia 1996; 77:243-7.
44. Fassoulaki A, Zotou M, Sarantopoulus C. Effect of nimodipine on regression of spinal analgesia. British Journal of Anaesthesia 1998; 81:358-60.
45. Sugiyama K, Muteki T. Local anesthetics depress the calcium current of rat sensory neurons in culture. Anesthesiology 1994; 80 : 1369-78.

46. Hirota K, Browne T, Appadu BL, Lambert DG. Do local anaesthetics interact with dihydropyridine binding sites on neuronal L-type calcium channels ? British Journal of Anaesthesia 1997; 78 : 185-8.
47. Omote K, Kawamata M, Satoh O, Iwasaki H. Spinal antinociceptive action of on N-type voltage-dependent calcium channel blocker and the synergistic interaction with morphine. Anesthesiology 1996; 84: 636-43.
48. Hatice A, Melek T, Ongun O. The effects of verapamil and nimodipine on bupivacaine – induced cardiotoxicity in rats. Anesthesia and Analgesia 1998; 86: 818-24.
49. Katsuya M, Kahori N, Yumiko T, Makoto S. Attenuation of cardiovascular responses to tracheal extubation: comparison of verapamil, lidocaine and verapamil-lidocaine combination. Anesthesia and Analgesia 1997; 85: 1005-10.